FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

NICAISE Alain, Pierre, André,

Né le 19 Janvier 1942, à Boulogne-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CLINIQUE, A PROPOS DE 2 CAS DE MALADIE DE KAHLER TRAITÉS AU TOUT DÉBUT DE L'AFFECTION PAR LE MELPHALAN.

Président : Mr. M. CONTE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

NICAISE Alain, Pierre, André,

Né le 19 Janvier 1942, à Boulogne-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CLINIQUE, A PROPOS DE 2 CAS DE MALADIE DE KAHLER TRAITÉS AU TOUT DÉBUT DE L'AFFECTION PAR LE MELPHALAN.

Président : Mr. M. CONTE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - -	GOUGEROT (L.)
- - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutiques générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang	
à titre personnel (hématol.)	ANDRE (R.)
- - - -	BOUSSER (J.)
- - - -	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales (Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(-	CONTE (M.)
(-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)	RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
- à titre personnel	RICHET (G.)
- - -	CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)
- à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
- à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
- à titre personnel ..... KREIS (B.)
- - - ..... MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A.)
Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M.)
- ..... LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
- à titre personnel ..... FISCHGOLD (H.)
- - - ..... TUBIANA (M.)
- - - ..... CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal) ..... GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
- - ..... KUSS (R.)
- - ..... N...
- à titre personnel ..... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
- à titre personnel ..... BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales
(Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis) ..... DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
- à titre personnel ..... CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
- à titre personnel ..... GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque) ..... LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine) ..... MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
- à titre personnel ..... LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie ..... GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ..... GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D.)
Bactériologie ..... LE MINOR (L.)

	MM.
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Chirurgie	CORBONNET (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène	(BLANCHER (G.) (CURRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale	(CECCAL (P.) (HADENGUE (A.) (FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.) (PELLERIN (P.)
Physiologie	(DURAND (J.) (GIRARD (Fr.) (HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. C O N T E

Qui m'a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Docteur CLAISSE

Qui est pour moi le modèle
du Clinicien.

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de ma reconnaissance
pour tout son enseignement.

A Monsieur le Docteur DALAYEUN

Qui m'a enseigné la thérapeutique.

En témoignage de respectueuse gratitude.

ÉTUDE CLINIQUE,

A PROPOS DE DEUX CAS DE MALADIE DE KAHLER

TRAITÉS AU TOUT DÉBUT DE L'AFFECTION

PAR LE MELPHALAN.

INTRODUCTION

La maladie de Kahler est une affection maligne, caractérisée par une prolifération anormale des plasmocytes. Elle se traduit avant tout par un syndrome osseux et des troubles de l'état général.

En fait, sa caractéristique essentielle est son extraordinaire polymorphisme clinique.

o o

L'histoire de la maladie remonte à 1845. MAC INTYRE et WATSON, examinant un épicier "aux os fragiles", observent que l'urine est extrêmement riche en "matière animale". Sir Henry BENCE-JONES confirme l'abondance de cette protéinurie (plusieurs dizaines de grammes par jour), et note que l'urine s'opacifie au chauffage, mais se clarifie au refroidissement ou si l'on ajoute de l'acide nitrique. Ces caractères sont ultérieurement précisés :

RUTISKY, en 1873, s'attache à la description des tumeurs osseuses et crée le terme de myélome multiple. KAHLER, en 1889, fournit la première description d'ensemble et souligne la fréquence de la protéinurie. Les nombreux travaux ultérieurs se partagent en plusieurs étapes, marquées par des découvertes techniques : étape radiologique, étape cytologique, étape biochimique.

o o

A côté de la description princeps décrite par VON KAHLER, on distingue actuellement deux affections apparentées et rares : le plasmocytome solitaire, et la leucémie à plasmocytes.

On connaît, en effet, l'existence de tumeurs plasmocytaires contrôlées par ponction ou biopsie, de siège osseux, ganglionnaire ou viscéral, qui sont en apparence tout à fait isolées et ont acquis, pour certains, une réputation de bénignité.

En pratique toutefois, la grande majorité de ces observations semblent aboutir, en quelques mois ou quelques années, à une authentique maladie de Kalher. La majorité des auteurs considèrent, à l'heure actuelle, l'affection comme n'étant pas différente de la maladie de Kahler, et n'en font qu'une forme clinique évolutive, particulière.

Il en est de même pour la leucémie à plasmocytes. A l'inverse du myélome dit "solitaire", cette affection est caractérisée par son évolution effroyable et rapide, vers la mort. Le syndrome osseux , la protéinurie, la dysprotéinémie du myélome peuvent manquer ou être peu nets, et tous les intermédiaires s'observent entre les aspects évoquant de prime abord une leucémie aiguë, et ceux qui ne se distinguent de la maladie de Kahler habituelle que par des nuances (plasmocytose nette dans le sang périphérique).

o o

Que ces trois affections soient considérées comme étant différentes, ou au contraire comme faisant partie d'une même entité anatomo-clinique ou physio-pathologique, les seuls dénominateurs communs sont : d'une part, la prolifération de la lignée plasmocytaire et, d'autre part, le pronostic toujours fatal, à plus ou moins brève échéance, quels que soient les moyens thérapeutiques employés.

L'avènement du Melphalan ou Alkéran a fait

naître, ces dernières années, quelques espoirs, qui semblent se confirmer de jour en jour, depuis que les modalités du traitement ont été précisées et les indications bien posées.

Les deux observations qui vont suivre méritent d'être étudiées, car elles sont rares, et leur évolution, remarquable sous Melphalan (du moins pour l'une d'entre elles), nous paraît confirmer, sinon en nombre, mais en qualité, l'action bénéfique du Melphalan sur le plasmocytome.

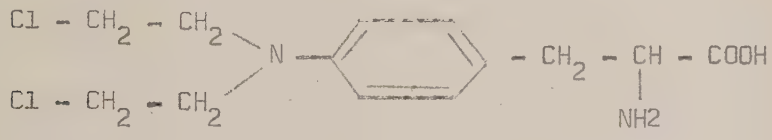
L E M E L P H A L A N

RAPPEL PHARMACOLOGIQUE ET POSOLOGIE

Le MELPHALAN est une moutarde à l'azote :

Para-di-(2-chloro-éthyl) amino-L-Phénylalanine

synthétisée par BERGEL et STOCK en 1953. Il se range dans la série des agents alcoylants. C'est la forme racémique de la Sarcolysine.



L'ALKERAN est actif contre diverses tumeurs et hémopathies malignes animales (tumeur de Walker 256, leucémie I.R.C./741, épithélioma T8).

L'Alkéran est bien absorbé par voie orale, tant chez l'homme que chez l'animal. Chez l'animal, ses effets toxiques se manifestent principalement par une perte de poids et une dépression des tissus hématopoïétiques.

POSOLOGIE

L'Alkéran s'administre per os : une dose d'attaque de 10 à 15 mg par jour, pendant sept jours (dose totale de 60 à 100 mg), suivie d'une dose d'en-

tretien de 2 mg par jour, poursuivie aussi longtemps que l'état hématologique le permet.

Ses contre-indications sont rares :

- grossesse ;

- association ou prescription immédiate après une drogue cytopéniante ;

- leucopénie ou thrombocytopénie initiale ;

- lésion digestive organique ;

- en cas d'insuffisance rénale sévère, la réduction de moitié des doses et une surveillance hématologique plus étroite sont nécessaires.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° I

Mr. BOUZ..., 60 ans, constate en Juillet 1965, alors qu'il était à Vichy pour une cure d'amaigrissement, une gêne motrice de son membre inférieur droit. Le déficit se complète rapidement et progressivement, avec claudication intermittente non douloureuse.

Trois mois plus tard, en Septembre 1965, le tableau paraplégique important comporte une paralysie presque totale des deux membres inférieurs, des troubles de la sensibilité profonde et superficielle, des troubles sphinctériens à type de dysurie.

On pratique alors des clichés du rachis qui révèlent une image opaque arrondie, au niveau du disque D8-D9.

La myélographie isole une image de type extra-dural de D5 à D8.

Le malade est alors conduit en neurochirurgie, où l'on pratique une laminectomie de D5 à D8. On tombe alors sur une tumeur extra-durale, dure, languette d'une épaisseur de 8 mm environ, longue de 5 cm, large de 2 cm, que l'on peut cliver facilement du fourreau dural.

L'exérèse est complète ; l'étude post-opératoire du transit lipiodolé le confirme.

L'examen histologique de la pièce opératoire fait conclure au diagnostic de plasmocytome. Ce plasmocytome paraît isolé : radiologiquement, le squelette est normal, de même qu'hémogramme, myélogramme et biopsie osseuse.

La seule anomalie constatée est une protidémie à 66 g par litre, avec 37 % de globulines, migrant avec les γ globulines, que l'immuno-électrophorèse identifie comme étant une globuline gamma G.

En raison de l'absence de lésions osseuses diffuses, on s'abstient de toute thérapeutique antimitotique et, du fait de la liberté du transit au lipiodol à la suite de l'intervention, de faire un traitement radiothérapique.

Le malade entre alors en convalescence ; les suites opératoires sont simples, et la paraplégie régresse rapidement. L'état général est excellent, et le malade sort du service trois mois après le début de la symptomatologie, la marche étant quasi normale.

Néanmoins, la surveillance clinique, radiologique et biologique est stricte, et des bilans complets sont effectués tous les trois mois.

Sept mois après sa sortie, soit dix mois après l'exérèse de la tumeur, apparaissent asthénie et anorexie, allant de pair avec un amaigrissement de 6 kg chez ce malade par ailleurs obèse.

On note, d'autre part, un décalage thermique aux alentours de 38°, depuis quelques jours.

L'examen révèle une tuméfaction osseuse dure, de la taille d'une cerise, au niveau de la voûte crânienne. Par contre, le rachis au niveau de D5-D10 est indolore et normal.

Les radiographies du squelette complet ne montrent aucune lyse osseuse.

La biologie nous confirme la poussée évolutive myélomateuse :

Anémie à 3.000.000 de G.R.,
Hématocrite à 30 %,
Hyperleucocytose à 16.000 G.B., dont 30 % de polynucléaires neutrophiles, sans plasmocytose sanguine.

La vitesse de sédimentation est à 100 mm à la 1ère heure.

Il existe une albuminurie de Bence-Jones à raison de 1 g/24 h.

Le myélogramme sternal est franchement perturbé, puisque l'on ne retrouve aucun élément de la lignée rouge et que la moëlle est envahie dans une proportion de 80 % par la série plasmocytaire. Ces plasmocytes sont très anormaux, énormes, dystrophiques, vacuolés en cellules de Hott, avec de nombreuses mitoses anarchiques.

Les protides totaux sont à 140 g/litre, dont 45 % de γ-globulines.

Rapport $\frac{A}{G} = 0,66$.

L'immuno-électrophorèse confirme la paraprotéine, de type IGG, donnant un arc de précipitation très anormal avec les immuno-sérums total et spécifique. Par contre, phosphatases alcalines et bilan phospho-calcique sont normaux.

Les épreuves rénales confirment l'intégrité du rein, qui n'est toutefois pas exploré radiologiquement, en raison d'un risque d'anurie toujours possible.

EN RÉSUMÉ, il s'agit de la généralisation secondaire du plasmocytome, caractérisée essentiellement par :

- la baisse de l'état général,
- la fièvre,

- la tuméfaction de la voûte crânienne
- et les grosses perturbations biologiques habituelles de la maladie de Kahler.

Evolution :

Un traitement par les transfusions sanguines et l'heptylate de testostérone à raison de 500 mg par semaine est aussitôt entrepris. Devant l'inefficacité du traitement, on décide d'associer le Melphalan à raison de 8 mg par jour.

Ce traitement est entrepris le 27 Septembre 1966.

Dès lors, l'amélioration clinique et biologique est spectaculaire, et se fait sentir huit jours environ après la première prise de l'Alkéran.

Cliniquement, on note une grosse amélioration de l'état général, avec reprise de l'appétit et de la courbe pondérale ; apyrexie ; disparition totale de la tuméfaction crânienne.

Biologiquement :

La vitesse de sédimentation revient à la normale en six semaines.

La protidémie, à 145 g/l au début de l'affection, tombe à 70 g en 1 mois.

Les γ globulines sont plus longues à revenir à un taux normal. Il leur faudra deux mois pour passer de 60 % à 15 %.

Les modifications du protéinogramme sont indiquées sur le tableau ci-dessous (page 19).

Les protéines sériques anormales disparaissent, de même que la protéinurie de Bence-Jones.

L'anémie se répare : 4.800.000 G.R..

Enfin, le myélogramme est sensiblement normal, avec régression des plasmocytes inférieure à 6 %. Ces derniers n'ont aucun caractère pathologique.

	27 Septembre 1966 AVANT MELPHALAN	27 Octobre 1966 UN MOIS APRES MELPHALAN	Décembre 1966 DEUX MOIS DE MELPHALAN
Protides totaux	146	84,5	79
Albumines	26	35	58
Globulines α_1	3	3	3
Globulines α_2	5	8	10
Globulines β	6	9	13
Globulines γ	60	45	16
Rapport $\frac{A}{G}$	0,35	0,54	1,38

PROTEINOGRAMME

Septembre 1966

Test des γglobulines 106 uV

Fibrinogènes 2,87 g/l

Résorcine 20 uV

Phénol (Kunkel) 42 uV

Thymol Test 50 uV

Protides totaux 144 g/l

Albumines 30 g/l

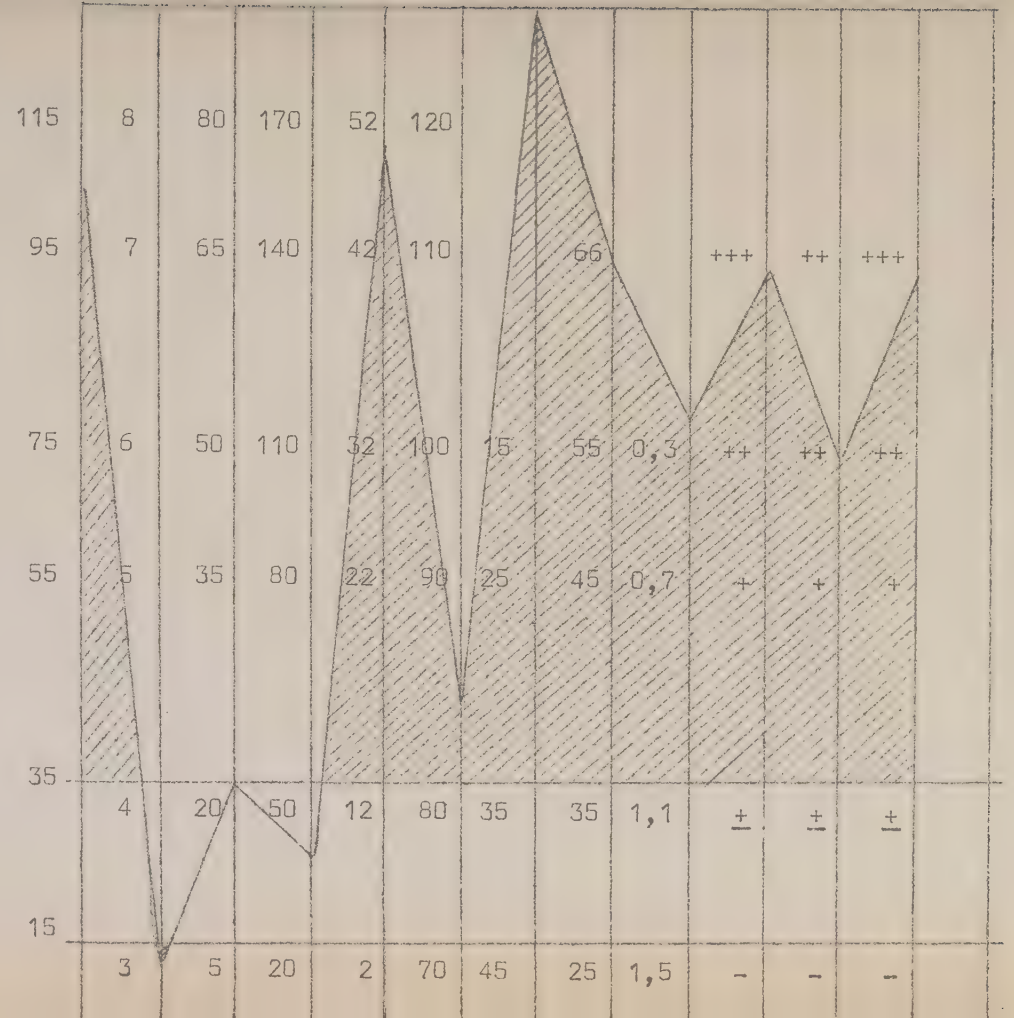
Globulines 66 g/l

Rapport A/G 0,35

Test de Gros +++

Test de Wunderly ++

Test de Hanger +++



PROTEINOGRAMME

Décembre 1966

Ce traitement d'attaque est maintenu pendant 53 jours, puis est relayé par un traitement d'entretien de 2 mg/jour.

Le malade sort quatre mois après le début du traitement par le Melphalan. Il est revu tous les quinze jours à la consultation.

Durant les dix-huit mois suivants l'état clinique, biologique et radiologique est parfait.

Le 30 Mai 1968, nous revoyons le malade en urgence, pour un syndrome abdominal aigu, comportant un syndrome subocclusif, fait de douleurs paroxystiques diffuses à tout l'abdomen, prédominant à l'épigastre. Le ventre est plat, respire normalement. Il n'y a aucune défense pariétale, ni chute tensionnelle. Cependant, la leucocytose est à 16.000 G.B., dont 80 % de polyneutrophiles, et l'amylasémie à 1.000 unités.

Le diagnostic de pancréatite aiguë est posé, et devant l'absence d'amélioration sous traitement anti-enzymes, le malade est opéré le 2 Juillet 1968.

Compte rendu opératoire :

Laparotomie exploratrice - Pancréatectomie.

- Médiane sus-ombilicale.

- L'étage sous-mésocolique est normal, sauf au niveau de la racine du mésocolon, où une collection se développe vers la gauche, et dont le point de départ est manifestement pancréatique.

- Le foie est gros et mou.

- La vésicule est normale, l'estomac également.

- Ouverture du ligament gastro-colique : on constate alors que toute la face antérieure du pancréas est nécrosée. On effectue l'exérèse de tous les fragments nécrotiques, ce qui amène à ne laisser en place qu'une coque postérieure et un mur antérieur

sur la tête et sur la queue. Dans les deux poches extrêmes ainsi limitées, on place un gros drain.

Le malade ne survivra pas à l'intervention.

La vérification anatomique demeurera négative. En particulier, tous les organes, hormis foie et pancréas, sont sains, et en particulier on ne décèlera pas d'infiltrat plasmocytaire.

Voici le compte rendu de la biopsie hépatique et pancréatique :

1°- La biopsie hépatique :

Le foie n'est pas cirrhotique. Il est remanié par une stéatose micro-vésiculaire, modérée, réalisant une fine vacuolisation cytoplasmique. Les cellules sont souvent grandes, à contours flous, mais elles n'ont pas perdu leurs noyaux. Elles renferment souvent des grains de pigment biliaire.

Pas d'hyperplasie kupfferienne ; pas d'infiltration inflammatoire ; pas de foyer de nécrose totale.

En somme, signes de souffrance parenchymateuse (stéatose et vacuolisation cytoplasmiques), avec ictère.

2°- Les fragments pancréatiques prélevés sont de deux types. La plupart d'entre eux sont totalement nécrosés, mous, s'effritant à la coupe, jaune pâle (Coupes 34.084 et 34.085). On ne distingue plus de lobulation. Aucune structure pancréatique ou graisseuse n'est plus identifiable. Pas de calcification ni de plage suppurée. La nécrose est massive, totale, ischémique.

Un fragment, cependant, est macroscopiquement différent, avec disposition nodulaire nette : il renferme, en effet, une zone pancréatique non nécrosée, bien lobulée. On note une hyperplasie langerhansienne, surtout à la périphérie, une multiplication des canaux inter-lobulaires et un épaississement

modéré des travées fibreuses inter-lobulaires. Mais il n'y a pas, à ce niveau, de foyer nécrotique pancréatique proprement dit.

Par contre, la graisse péri-pancréatique est infiltrée de larges plages hémorragiques et renferme deux ou trois foyers de cytostéatonécrose, mal limités et récents. L'un est imprégné de sels calcaires basophiles.

Conclusion :

Foie non cirrhotique, avec ictère parenchymateux discret, fine stéatose, sans nécrose constituée.

Nombreux fragments pancréatiques totalement et massivement nécrosés, mous et méconnaissables ; un fragment pancréatique subnormal, avec cytostéatonécrose dans la graisse péripancréatique.

o o

D i s c u s s i o n

Au terme de cette observation, il nous a paru souhaitable de souligner certains points :

= Cliniquement :

Tout d'abord, il convient d'insister sur les rares cas de maladie de Kahler, diagnostiqués lors d'une localisation unique. C'est un fait relativement rare, puisque CLAISSE et collaborateurs ne relèvent qu'un seul cas de plasmocytome solitaire sur une quinzaine d'observations.

Une statistique plus récente de la Mayo Clinique, portant sur 84 observations de myélomatose, n'en relève que 4 cas.

Parmi ces observations, la localisation extra-

durale représente 5 % des plasmocytomes solitaires.

Macroscopiquement, la masse épidurale se présente en général comme une tumeur, molle, grisâtre, parfois encapsulée. Son caractère hémorragique est noté par tous les chirurgiens. L'histologie ne présente pas de particularité notable. Les tumeurs sont composées de plasmocytes typiques de taille parfois variable, avec des atypies cellulaires plus ou moins fréquentes. On note toujours le caractère très vasculaire de ces lésions.

La symptomatologie révélatrice est, en elle-même, assez atypique, puisque le début s'est institué progressivement par une paraplégie, mais sans syndrome douloureux focal. De même, il n'y a jamais eu de douleurs au niveau de la tuméfaction crânienne.

La douleur khalérienne est présentée par tous les auteurs comme le signe constant, le signe essentiel, bien souvent le premier en date et dont l'intensité s'accompagne de cachexie progressive, qui, elle aussi, est la marque constante de l'affection. Pour certains auteurs même, l'absence de douleurs focales sur localisation osseuse est un signe leur faisant rejeter le diagnostic, tant qu'un ensemble de preuves ne l'imposent pas de façon indiscutable.

= Biologiquement :

Nous n'avons pas révélé d'anomalies notables et tous les stigmates biologiques de la maladie de Kahler ont été retrouvés, exception faite d'une hypocalcémie relative mais constante (80-90 mg/l) en l'absence de toute insuffisance rénale.

L'hypercalcémie classique de la maladie de Kahler n'a pas très bien été étudiée statistiquement ; elle s'observerait dans 30 à 60 pour cent des cas, mais ces chiffres sont probablement des sous-estimations. Modérée ou considérable (150 mg et plus), l'hypercalcémie apparaît souvent assez tard dans l'évolution.

L'insuffisance rénale peut la masquer.

Le phosphore sanguin est généralement normal ou élevé. Les phosphatases alcalines sont presque toujours normales.

Dans de très rares observations, l'hypercalcémie s'associe à une hypophosphorémie et à une augmentation des phosphatases, simulant l'hyperparathyroïdisme.

= Evolution sous traitement.

Cliniquement, nous n'avons pu vérifier l'action antalgique remarquable du Melphalan sur les douleurs osseuses, car, répétons-le, notre malade n'a jamais souffert.

Cette action se manifeste en général 8 à 15 jours après le début du traitement. Il est vrai que le Melphalan n'est pas la seule drogue douée de propriétés antalgiques, puisque déjà des améliorations sensibles avaient été obtenues avec des drogues fort variées, au premier rang desquelles il faut citer les corticoïdes, l'uréthane et les sels de testostérone.

L'amélioration de l'état général du malade est survenue sept jours après l'administration de la drogue.

SELIGMANN,en 1965, faisait état de 80 % d'amélioration après une cure de Melphalan. Parmi ces 80 % : 50 % d'amélioration subjective et 30 % d'amélioration objective.

Plus intéressante encore est l'évolution biologique de la maladie sous traitement : la remarquable efficacité du Melphalan sur la prolifération plasmocytaire s'est traduite par la disparition de la tumeur crânienne, et la normalisation complète du myélogramme, avec un nombre de plasmocytes inférieur à 5 %.

MYELOGRAMME (20 Juillet 1966)

Os ponctionné : sternum
Dureté de l'os :
Richesse du frottis : ++

FORMULE

- Cellules indifférenciées :
  Cellules réticulaires : 0
  Hémoblastes : 0

- Série granulocytaire :
  - Neutrophiles
    Promyélocytes
    Myélocytes
    Métamyélocytes : 1)
    Polynucléaires : 15) 16 %
  - Eosinophiles
    Myélocytes
    Métamyélocytes
    Polynucléaires
  - Basophiles

- Série mégacaryocytaire :
  - Mégacaryoblastes
  - Mégacaryocytes

- Série non myéloïde :
  - Série lymphocytaire
    Lymphoblastes
    Prolymphocytes
    Lymphocytes : 7)
  - Série histiocytaire)
    Série histiomonocytaire) 9 %
    Histioblaste)
    Histiocytes (monocytes) : 2)
    Série plasmocytaire
    Plasmoblastes : 29)
    Proplasmocytes : 19) 75 %
    Plasmocytes : 27)

SERIE ROUGE

Proérythroblaste : 0

Erythroblastes basophiles :
Normoblastes : 0
Mégaloblastes :

Erythroblastes polychromatiques :
Normoblastes : 0
Mégaloblastes :

Erythroblastes acidophiles :
Normoblastes : 0
Mégaloblastes : 0 %

Autres cellules : Nombreux noyaux nus de plasmocytes (# 35 %)

Mitoses : Nombreuses mitoses de plasmocytes.

Absence totale d'éléments rouges.

MYELOGRAMME (20 Décembre 1967)

Os ponctionné : Sternum
Dureté de l'os : Normale
Richesse du frottis : Assez riche

- Cellules indifférenciées :
  Cellules réticulaires : 0
  Hémoblastes : 1

- Série myéloïde :
  - Neutrophiles :
    Promyélocytes : 5
    Myélocytes : 6
    Métamyélocytes : 11
    Polynucléaires : 61
  - Eosinophiles :
    Myélocytes :
    Métamyélocytes : 1
    Polynucléaires :
  - Basophiles :
    Polynucléaires : 1

- Série mégacaryocytaire :
  Mégacaryoblastes)
  Mégacaryocytes) Présence
  Plaquettes)

- Série non myéloïde :

  - Série lymphocytaire :
    Prolymphocytes : 1
    Lymphocytes : 8

  - Série histiocytaire :
    Promonocytes : 0
    Monocytes : 4
    Plasmocytes : 1

SERIE ROUGE :

Proérythroblastes : 0
Erythroblastes basophiles :
Normoblastes : 0
Mégaloblastes :
Erythroblastes polychromatophiles :
Normoblastes : 4
Mégaloblastes :
Erythroblastes acidophiles :
Normoblastes : 10
Mégaloblastes :

Autres cellules

Moelle normale, un peu diluée.

Absence de plasmocytes pathologiques.

o o

Cette dernière constatation admet une réserve: la modification du taux des plasmocytes médullaires constitue un moins bon signe objectif de l'action du traitement, en raison des variations spontanées d'un secteur à l'autre et même d'une ponction à l'autre dans le même secteur. Il existe, d'autre part, une discordance entre le taux des plasmocytes médullaires et le taux des globulines myélomateuses.

En fait, le meilleur critère objectif de l'action du traitement est sans contestation représenté par la disparition des globulines myélomateuses sanguines et urinaires et, plus encore, le retour à la normale du diagramme électrophorétique du sérum, avec remontée des IGG normales.

Ce fait que nous avons constaté est exceptionnel, puisque, dans 80 % des observations de Jean BERNARD et collaborateurs classées parmi les meilleurs cas, le taux des immunoglobulines pathologiques sériques a diminué d'environ 30 %. Ces résultats sont comparables à ceux de WALDENSTROM et de DRIVSHOLM et VIDEBAEK. Les résultats de SPEED et collaborateurs sont encore moins favorables. Mais peut-être faut-il redouter ces trop bons cas, puisque BERNARD et collaborateurs ont constaté des possibilités de rechute, d'autant plus sévère que la rémission avait été plus parfaite. Rechute en général rebelle à toute thérapeutique.

La normalisation rapide du diagramme immuno-électrophorétique des protéines, de même que la disparition de la protéinurie de Bence-Jones ne nous ont pas permis d'approfondir la nature de la protéine myélomateuse, et en particulier le type Kappa ou Lambda du myélome.

On sait, en effet, depuis EDELMAN (1961), que l'immunoglobuline est formée de la combinaison de quatre chaînes polypeptidiques. Deux chaînes lourdes H (HEAVY), de poids moléculaire voisin de 55.000, sont reliées par des ponts disulfure (SS) à deux chaînes légères L (Light) de poids moléculaire 22.000.

Ces deux chaînes légères sont identiques pour toutes les immunoglobulines sous deux formes allèles Kappa et Lambda.

Ces chaînes légères, secrétées en excès par rapport aux chaînes lourdes et libres dans le plasma, constituent la protéine de Bence-Jones. Suivant la prépondérance de telle ou telle chaîne, on parle de

myélome à chaîne Kappa ou Lambda.

Cette distinction est importante, puisque, d'après BERSAGEL et collaborateurs (1966), seuls les myélomes à chaînes Kappa réagiraient favorablement au traitement par le Melphalan. Il serait donc intéressant de définir chaque myélome d'après le type de la chaîne élaborée, s'il se confirme que seuls les myélomes à chaîne Kappa sont sensibles à un tel traitement.

Dans cette hypothèse, l'action remarquable de l'Alkéran sur la paraprotéine myélomateuse de notre observation nous incite à conclure qu'il s'agit très vraisemblablement d'un myélome à chaîne Kappa.

Un autre critère tout aussi exceptionnel de guérison apparente est la reconstitution osseuse des lésions radiologiques avec recalcification. Les auteurs russes ont été les premiers à signaler cette involution radiologique, avec réparation osseuse en général par processus de sclérose. Ces réparations, très exceptionnelles, seraient plus fréquentes avec la sarcolysine (forme racémique du Melphalan) qu'avec l'Alkéran.

Enfin, on peut s'étonner de l'exceptionnelle tolérance de notre malade au Melphalan.

Deux techniques d'administration sont généralement utilisées :

- celle des traitements continus,
- et celle des traitements discontinus.

Dans le premier cas, on donne des doses fortes en un temps court, soit 50 à 70 mg par cure (0,2 mg/kg/jour). Cette cure est répétée après 6 à 8 semaines. Dans ce cas, on peut espérer une réponse assez précoce après la deuxième ou troisième cure.

Dans le deuxième cas, on administre des doses faibles (0,085 mg/kg/jour), journellement, pendant

un temps long. La dose est adaptée en fonction de la formule sanguine. Cette méthode donne des résultats plus tardifs, soit après le 120me jour.

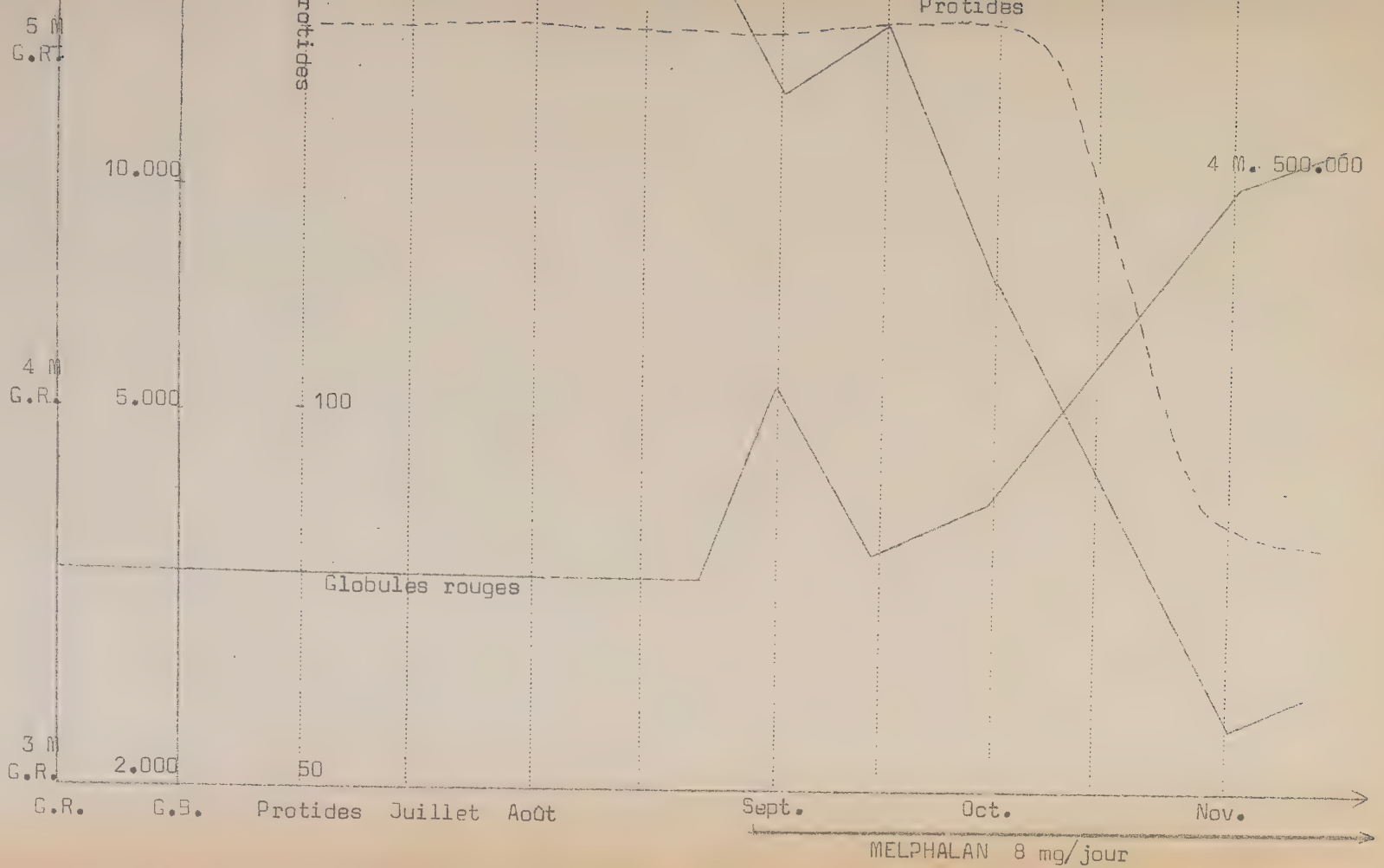
L'avantage de cette deuxième méthode est le contrôle plus facile du traitement et de la dépression médullaire. Ce mode d'administration est plus efficace, semble-t-il, car le risque de rechutes diminue, et les rechutes seraient fréquentes lors de l'arrêt de la thérapeutique.

Dans le cas présent, nous avons utilisé les deux méthodes de façon complémentaire. Ceci n'a été rendu possible que par la remarquable tolérance de notre malade. Le traitement d'attaque a duré 53 jours, à raison de 8 mg/jour, soit 424 mg, pour un sujet de 90 kg, soit 4,7 mg par kilog de poids, c'est-à-dire une dose moyenne quatre fois plus élevée que la moyenne des doses d'attaque jusqu'ici prescrites.

Le traitement d'entretien fut administré pendant 502 jours, à raison de 2 mg/jour, sans interruption.

Au total, notre malade a reçu une dose totale de 1.420 mg. Cette dose dépasse largement les doses totales de Jean BERNARD, qui varient de 120 à 1.250 mg.

Durant toute la durée du traitement, il n'y a pas eu de chute brutale des leucocytes. La formule sanguine a toujours été correctement contrôlée, au besoin à l'aide de petites transfusions. Les variations des principales constantes hématologiques sont résumées sur le tableau ci-après :


5 M
G.R.
4 M
G.R.
3 M
G.R.
10.000
5.000
2.000
100
50
Protides
Protides
4 M. 500.000
Globules rouges
G.R.
G.B.
Protides
Juillet
Août
Sept.
Oct.
Nov.
MELPHALAN 8 mg/ jour

Ainsi donc, l'association de ces deux méthodes jusque là employées isolément nous paraît, parmi tous les points que nous venons de voir, le fait le plus intéressant et le plus remarquable.

Néanmoins, il ne fait pas de doute que l'exceptionnelle tolérance de notre malade à de telles doses nous a considérablement surpris.

Les grandes statistiques de la littérature antérieure à 1960 s'accordent pour situer la moyenne de survie aux environs de 16 à 18 mois. Durant ces périodes de rémission, il est rare de constater une normalisation de toutes les données cliniques et biologiques. On parle alors de rémission complète, qui, à l'inverse de certaines leucoses, est exceptionnelle.

Notre observation fait exception, puisque la survie de notre malade a été de 34 mois, sans qu'à aucun moment de l'évolution on ait pu mettre en évidence le moindre signe de la lignée myélomateuse. Durant ces 34 mois, nous avons obtenu une rémission complète, ou guérison apparente, qui se serait très certainement prolongée si l'issue fatale n'avait été précipitée par un syndrome pancréatique malencontreux.

La vérification anatomique, répétons-le, n'a pu mettre en évidence le moindre caractère spécifique de la maladie de Kahler.

La relation entre pancréatite et Melphalan n'a jamais encore été soulevée, à notre connaissance. Il s'agit vraisemblablement de pure coïncidence. Il faut cependant signaler qu'expérimentalement, chez le rat et la souris, le tractus gastro-intestinal est le siège de manifestations telles que : hyperhémie, hémorragie ou diarrhée.

o o

o o

OBSERVATION N° 2

Mr. M... Paul, 68 ans, est adressé dans le service pour une adénopathie jugulo-carotidienne droite isolée, de découverte fortuite, quinze jours auparavant.

L'examen révèle qu'il s'agit d'une tuméfaction ganglionnaire jugulo-carotidienne basse, de la taille d'un abricot, très dure, mobile, non douloureuse, sans périadénite ni signes inflammatoires.

Il n'existe aucun antécédent notable. La recherche d'une porte d'entrée demeure négative, en particulier région bucco-linguale, sphère O.R.L., digestive, et génito-urinaire.

Les organes hématopoïétiques sont de volume normal, non hypertrophiés, et l'état général est parfaitement conservé. Il n'existe ni asthénie, ni fièvre, ni amaigrissement.

= Examens complémentaires :

La radiographie thoracique ne décèle aucune image parenchymateuse ou ganglionnaire médiastinale.

Hémogramme, myélogramme sont normaux. Seule, la vitesse de sédimentation est très accélérée :

1ère heure : 100
2ème heure : 122
3ème heure : 130

On pratique alors une ponction ganglionnaire qui ne ramène que des plasmocytes. L'empreinte ganglionnaire et l'adénogramme après exérèse-biopsie de la tumeur révèlent 63 % de plasmocytes anormaux, dystrophiques, très blastiques.

Le diagramme électrophorétique des protéines, pratiqué après exérèse de la tumeur, est de type myé-

lomateux:

Protides totaux	87 g/l
Albumines	52
α_1 globulines	1
α_2 globulines	6
β globulines	30
γ globulines	13

Rapport $\frac{A}{G} = 1108$

L'immuno-électrophorèse confirme l'augmentation modérée des IGG globulines, dont le trait de précipitation présente une double courbure anormale dans la zone de mobilité rapide, une augmentation discrète de la IGA globuline .

En conclusion, il s'agit d'une paraprotéinémie IGG.

Sur le plan urinaire, l'urée sanguine est à 0,50 g/l, le Van Slyke normal. Il n'y a pas de protéinurie, ni d'albuminurie de Bence-Jones.

Le bilan hépatique est normal.

L'exploration radiologique du squelette complet est négative ; en particulier, il n'existe aucune lyse osseuse, aucune ostéoporose.

Le bilan phospho-calcique est normal.

En résumé : Il s'agit d'une tumeur ganglionnaire isolée, à plasmocytes anormaux, et avec perturbation des protéines sériques de type myélomateux.

Un traitement par le Melphalan est aussitôt institué, c'est-à-dire 20 jours après la découverte de la tumeur, à raison de 8 mg par jour.

Ce traitement d'attaque est bien supporté et huit jours plus tard l'amélioration biologique se fait sentir ; électrophorèse et V.S. se normalisent.

Protides	79 g/l	
Albumines	54	
α_1 globulines	2	Rapport $\frac{A}{G} = 1,17$
α_2 globulines	8	
β globulines	22	
γ globulines	14	V.S. : 60-95-130

Le malade sort du service huit jours après la mise en route du traitement d'attaque, avec un traitement d'entretien de 4 mg/jour.

D I S C U S S I O N

Les observations de plasmocytome solitaire sont rares, notion qui peut être opposée à l'hypothèse d'une origine lymphoïde des plasmocytes.

HELLING, en 1943, en relevait quatre observations ; PIGI, en 1951, cinq.

Ces observations ont des tracés variés et leur évolution est fort inégale. Certains évoquent parfois, au moment de la généralisation, le tableau d'une cryptoleucose à plasmocytes. Cette généralisation, complication inéluctable de tous les plasmocytomes, se fait dans des délais fort variables, allant de quelques jours à quelques années, suivant des modalités différentes.

Le plus souvent, il s'agit de leucémies à plasmocytes, se traduisant par des signes de myélome et de leucémie (adéno-hépato-splénomégalie, insuffisance myéloïde au premier plan, avec invasion de la moelle, puis du sang, par des plasmocytes typiques et atypiques).

Cette évolution effroyable et fréquente (en dehors des complications locales telles que syndromes hémorragiques ou de compression) fait qu'il est difficile de considérer le plasmocytome solitaire comme une tumeur bénigne à potentiel malin.

A notre avis, il nous paraît plus raisonnable de les considérer comme des tumeurs toujours malignes, mais avec des chances de rémission plus impor-

tantes que pour le myélome multiple.

C'est pourquoi nous avons traité ce myélome solitaire comme on traite un myélome multiple, contrairement à l'attitude de nombreux auteurs.

Classiquement, en effet, le traitement du plasmocytome solitaire est l'exérèse chirurgicale, suivie ou non de radiothérapie locale. Le traitement antimitotique général est contre-indiqué en raison de sa toxicité propre.

L'efficacité d'un traitement antimitotique préventif n'est pas démontrée, à l'heure actuelle de nos connaissances. De plus, le risque de généralisation serait même plus important, lors de l'arrêt d'un tel traitement. A l'aplasie médullaire relative, succèderait une régénération importante de toutes les cellules hématopoïétiques saines, mais aussi de celles à potentiel malin, d'où risque de transformation leucosique.

C'est pourquoi la plupart des auteurs adoptent l'attitude du "wait and see", réservant la chimiothérapie lors de la généralisation de l'affection.

Cette attitude en elle-même est discutable, puisque cette généralisation se fait tôt ou tard, dans des délais fort variables, mais le plus souvent très brefs, et suivant un mode qui reste rebelle à toute thérapeutique.

L'emploi du Melphalan, lorsqu'il est efficace, fort maniable et peu toxique, permet de pallier cet inconvénient. Il est maintenant possible de réaliser une prévention continue, avec des doses quotidiennes de Melphalan minimes, sans risquer la dépression médullaire brutale.

Dans notre cas particulier, l'exérèse de la tumeur est contrôlée par l'histologie et subtotale. Nous n'avons pas utilisé la radiothérapie, afin de ne pas augmenter les risques de myélotoxicité.

Enfin, il faut remarquer la discordance relative du tracé électrophorétique et immuno-électrophorétique des protéines sanguines. Le "pic myélomateux" sur le tracé d'électrophorèse se trouve dans la région des β -globulines ; or, la paraprotéine est identifiée à l'immuno-électrophorèse comme étant une immunoglobuline de type IGG et non de type IGA, comme on aurait pu s'y attendre.

La vitesse de migration de la paraprotéine ne permet pas de la caractériser avec exactitude comme "bêta" ou "gamma-globuline". Il faut avoir recours à l'immuno-électrophorèse.

En effet, la vitesse de migration des protéines sériques, à l'électrophorèse, dépend de leur charge électrique, alors que les traits de précipitation de ces mêmes protéines à l'immuno-électrophorèse correspondent à leur charge ou site antigénique.

Dans 70 % des cas, environ, les immunoglobulines IGA migrent, sur le tracé électrophorétique, avec les bêta-globulines, et les IGG avec les γ -globulines. Mais ce fait n'est pas constant, et nous avons ici un exemple de paraprotéine IGG migrant avec les bêta-globulines.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Dans ces deux observations, se pose le problème de la découverte fortuite d'une tumeur dans laquelle l'histologie révèle un fort infiltrat de cellules plasmocytaires, et la distinction avec une tumeur inflammatoire banale où prédominent les plasmocytes n'est pas toujours évidente.

Certes, typiquement, dans le myélome, les plasmocytes sont presque toujours anormaux, que leur noyau soit monstrueux, trop jeune, ou fortement blastique, ou que leur cytoplasme contienne des granulations anormales, ou que les protéines anticorps synthétisées le soient en trop grande quantité, aboutissant à un stockage excessif de la protéine dans le cytoplasme : cellule de Hott.

A l'inverse, les plasmocytes des tumeurs inflammatoires sont normaux et sont presque toujours accompagnés d'autres cellules inflammatoires, et la distinction est quasi évidente.

Néanmoins, ces deux tableaux peuvent être moins schématiques et s'interférer. Pour certains auteurs mêmes (ROUJEAU, HOWARD, ANDERSON - 1965), la distinction entre plasmocytome et granulome inflammatoire à plasmocytes peut n'être pas réalisable à l'aide de l'histologie seule. Cette difficulté d'interprétation des lames histologiques se rencontre dans tous les plasmocytomes solitaires, mais avec une plus grande fréquence encore dans les plasmocytomes ganglionnaires, et surtout pulmonaires.

Dans ces cas, seule l'évolution, et notamment l'apparition de globulines myélomateuses, permet d'affirmer le myélome.

A l'inverse, la découverte fortuite de globulines myélomateuses, qu'elles soient sanguines ou urinaires, doit faire l'objet des plus strictes réserves.

Un bon nombre d'observations publiées récemment révèlent la présence de globulines myélomateuses sans maladie de Kahler.

Des études systématiques, menées dans une population normale, ont montré que l'on trouve de petites "paraprotéines" chez un adulte sur cent et que l'incidence de ces anomalies globuliniques croît avec l'âge.

Ces paraprotéines se retrouvent avec une grande fréquence dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les réticulosarcomes, les cancers, notamment épithéliaux, et surtout toutes les affections qui s'accompagnent habituellement d'une hyperimmunoglobulinémie diffuse, telles que collagénoses, cirrhoses du foie, kala-azar, etc...

A l'inverse, la paraprotéine est parfois associée à un syndrome comportant un déficit immunitaire primitif : agammaglobulinémie.

Enfin, l'existence d'une paraprotéine sérique ou urinaire, chez des malades atteints d'amylose, sans signe de myélome, est fréquente. La pathogénie de ces globulines myélomateuses sans signe de Kahler reste obscure.

Quoi qu'il en soit, on ne peut plus considérer que la globuline myélomateuse est synonyme de myélome. La découverte d'une protéine sérique IGG ou IGA, en l'absence des autres symptômes de la maladie de Kahler, incite à une surveillance rigoureuse, clinique, biologique, radiologique régulière, car l'hypothèse d'un myélome leucosique latent ne doit pas être écartée.

C O N C L U S I O N S

Myélome solitaire, myélomes multiples, plasmocytome, maladie de Kahler sont des synonymes désignant la même affection dont le dénominateur commun est la prolifération plasmocytaire pathologique.

S'il était classique de placer dans des cadres nosologiques différents le myélome solitaire, le myélome multiple et la leucose à plasmocytes, il semble plus judicieux aujourd'hui de considérer ces affections comme étant des manifestations polymorphes d'une seule et même maladie : le plasmocytome.

Ainsi peut-on considérer ces trois affections comme étant trois degrés de gravité croissante dans l'évolution de la maladie :

- Plasmocytome solitaire ou stade I ;

- Myélome multiple : stade II ou généralisation ;

- Leucose à plasmocytes : stade III (transformation blastique suraiguë terminale).

Le stade II, c'est-à-dire le myélome multiple, se présente à nous avec la plus grande fréquence dans l'affection myélomateuse. Il est l'aboutissant inéluctable d'un stade I méconnu, et par là même négligé. Ce stade I est caractérisé par la libération, jusqu'alors interdite, de clones cellulaires, de plasmocytes cancéreux, profondément enfouis dans certaines zones du système réticulo-endothélial.

Le plasmocytome solitaire, très rare, décelable macroscopiquement, n'est alors que l'extériorisation de la tumeur primitive par prolifération localisée avant la généralisation.

Il convient alors de considérer cette tumeur comme toujours maligne et de la traiter comme telle.

Ainsi pourrait-on envisager le schéma thérapeutique suivant :

Le plasmocytome solitaire, sans signes de la lignée myélomateuse, et en particulier pas de perturbation des protéines sériques et urinaires, est justiciable d'une exérèse chirurgicale complète, suivie ou non de radiothérapie, avec une surveillance rigoureuse, clinique, biologique et radiologique.

Le plasmocytome solitaire, avec perturbation des protéines sériques orientant vers la lignée myélomateuse, fait toujours partie d'un processus myélomateux plus diffus. Il est donc logique, après l'exérèse chirurgicale, d'instituer un traitement général : le MELPHALAN, correctement manié et peu toxique, constitue un traitement utile du myélome.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. CONTE

B I B L I O G R A P H I E

1 - CLAISSE et BONDUELLE - Myélomes multiples des os et leur polymorphisme.- Semaine des Hôpitaux, Janvier 1949.

2 - LEGRAND et SERFATI - Plasmocytome du poumon.- Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

3 - TESTU - Plasmocytome solitaire avec syndrome biologique de dysprotidémie. Radiothérapie, évolution.- Bulletin Société Médicale d'Afrique Noire, 1964.

4 - HALLEUX (F. de) - Le traitement des myélomes multiples par le Melphalan.- Presse Médicale, 4 Novembre 1967.

5 - MESHAKA, SELIGMANN, BERNARD (Jean) - Le traitement des myélomes par le Melphalan.- Presse Médicale, 4 Novembre 1967.

6 - Myélomes, macroglobulinémie.- Masson et Cie, 1961.

7 - Un cas de plasmocytome à localisation ganglionnaire observé cliniquement depuis plus de six ans et contrôlé anatomiquement.- Schweiz. Med. Wschr., 1947.

8 - Plasmocytomes extra-médullaires. - Archives dermatologiques, 1956 - ARGARWAL.

9 - BASSET et SCAPIER - Sur un cas de plasmocytome cervical.- Monde Médical, 1947.

10 - EDWARDS - Extra-osseous lesions in plasma cells myeloma. Report of six cases.- American Journal Medical, August 1967.

11- Thyroid plasmocytoma successfully treated by surgery and radiations.- Mémoires Académie de Chirurgie de Paris, Octobre 1966.

12 - Long term survival in multiple myeloma. Report of 3 cases.- Annales internationales médicales, 1956.

13 - Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Kahler.- Presse Médicale, 1967 - BERNARD (Jean) et SELIGMAN N.

14 - Extramedullary plasmocytome in myelome multiple.- J. Oral Surgery, Mars 1968.

15 - Some aspects of the first recorded case of multiple myelome.- Clamp J.R. - Lancet, 23 Déc. 1967.

16 - Spinal cord compression in vertebral plasmocytomas.- HASAERTS - Acta Chirurgie Belgique, Octobre 1964.

17 - Lymphe node plasmocytome. A propos d'un cas.- Médecine Tropicale Marseille, Janvier 1964.

18 - Essai de traitement de 21 malades atteints de myélome ou de macroglobulinémie par le Melpha-

lan.- Nouvelle Revue Française d'Hématologie, 1962.

19 - On the clinical picture and differential diagnosis of plasmocytoma.- Journal Médical Canada, Mars 1965.

20 - MONGIN Maurice - Diagnostic et traitement du myélome.- Marseille Médical, 1966.

21 - GAJDOS - Protéines de myélome multiple et efficacité du traitement par le Melphalan.- Presse Médicale, Janvier 1966.

22 - REVOL - Traitement actuel du myélome multiple.- Revue du Praticien, Décembre 1967.

23 - Melphalan therapy in myelomatosis.- Britain Medical Journal, 1964.

24 - AXELSSON - The plasma cells of the bone morrow in myelomatosis treated with Alkeran.- Scand. J. Haemat., 1966.

25 - CAMUS - Protéines myélomateuses.- Gazette Médicale de France, 1967.

26 - BOUSSER - Les myélomes.- La Revue du Praticien, Avril 1968.

27 - HENRARD - Myélome.- La Revue de Médecine, Décembre 1967.